综述

浆细胞性乳腺炎临床研究进展

王 华,倪 青
贵州省人民医院乳腺外科,贵州 贵阳 550002

摘要:浆细胞性乳腺炎属于非哺乳期乳腺炎,常好发于成年的青年女性患者,诊断主要靠临床表现及病理,治疗尚无统一指南,可分为保守及手术,但病程较长且复发率较高,甚至以切除患侧乳房为代价,给患者带来严重的身心健康伤害。目前浆细胞性乳腺炎发病机制不明,研究该病可能的发病机制具有重要的临床实践意义。

关键词:浆细胞性乳腺炎;综述文献手术

Clinical research progress in plasma cell mastitis

WANG Hua, NI Qing
Department of Breast Surgery, Guizhou Provinical People's Hospital, Guiyang 550002, China

Abstract: Plasma cell mastitis (PCM) was nonlactating mastitis, it common occurring in young adult of females, diagnosis mainly depends on clinical manifestati-ons and pathology, there were no uniform guide to treatment, and divided into conservative and operation, but the course was longer and the recurrence rate was higher, even at the expense of removal the breast, bring serious physical and mental health to patients. At present, it was unknown the pathogenesis of PCM, and impotant clinical practice meaning to investigate the possible mechanism of PCM.

Key words: plasma cell mastitis; review

浆细胞性乳腺炎(PCM)是一种以乳晕区集合管明显扩张、管周大量炎性细胞浸润为基础病变的非细菌性炎症, 以乳头凹陷、乳晕区肿块、非哺乳期乳腺脓肿为主要临床表现。PCM病理表现以浆细胞浸润为主,但也有淋巴细胞和巨噬细胞等表达,尤其在乳腺导管周围[1]。近年来,PCM发病率呈逐年上升趋势[2]。有研究者发现,PCM发病的平均年龄趋于年轻化[3]。McHoney等[4]报道显示,PCM最小发病年龄仅为2个月。在临床上PCM虽没有乳腺癌的危险性高,但因其病程长,反复发作,不规范化治疗常难以治愈,给患者带来极大的痛苦,甚至需切除患侧乳腺为代价,在临床上应引起我们重视该类疾病。本文拟通过对PCM病因及发病机制,临床表现,诊断与治疗,以及基础研究等方面进行综述。

1 浆细胞性乳腺炎病机不明,可能与以下因素有关

顾斐等[5]在PCM组织中培养出厌氧菌,推断厌氧菌在乳腺导管内生长引起的化脓性改变。肖蕾等[6]报道临床发现抗精神病药物通过引起泌乳素升高也能诱发该病。沈加君[7]等认为女性随年龄增大,雌性激素分泌减少,乳腺导管退变,管壁松弛,收缩力减退,存留在乳管内的分泌物积聚,引起管周炎症反应。宋文华等[8]报道认为乳头凹陷为主因,乳管梗阻后扩张,乳管的内上皮完整性受到破坏,管腔内存留的脂质物逸出,引发管周组织抗原反应,浆细胞等浸润,所以认为浆乳是自身免疫反应疾病。周毅等[9]认为乳管分泌功能异常,乳管壶腹部有大量脂质分泌物积聚,引发炎症浸润及纤维组织增生,导致以浆细胞为主的炎性细胞浸润表达。刘云峰等[10]认为先天性乳头凹陷畸形或发育不良、外伤或乳晕区手术、口服避孕药、既往乳腺炎病史等是PCM发病的高危因素。耿翠芝等[11]认为激素的异常表达及乳管堵塞不畅是诱发PCM的病理基础。Bani-Hanike等[12]总结认为浆乳发病可能机制有:(1)服用避孕药引发的化疗反应所致;(2)多因素引起自身免疫反应所致;(3)潜在未知的感染所致,为目前技术无法检验到;(4)乳腺小叶的分泌物外溢引发免疫反应。PCM病因及发病机制目前尚不清楚,主要有炎症与免疫两大学说,均需进一步实验研究证实。

2 浆细胞性乳腺炎临床分期及表现

PCM临床表现复杂多样,多发生在非哺乳期妇女。主要表现为乳晕深部肿块或乳头溢液,常伴有乳头内陷。急性期有如急性哺乳期乳腺炎,病变局部有红、肿、触痛,多位于乳晕附近,全身反应轻,血象不高,病程约2周。该期常采用穿刺抽脓联合抗炎治疗,不主张切

收稿日期:2015-11-31
基金项目:贵州省科技厅联合基金项目(黔科合LS字[2012]010号)
作者简介:王 华,主治医师, E-mail: gzsywanghua@163.com
通信作者:倪 青,主任医师, E-mail: fzh@flyboat365.com

开,炎症控制后纠正乳头内陷等基础疾病。病程发展到亚急性期后,炎性症状消失,乳腺出现肿块,形成脓肿,此期若不及时治疗,破溃形成瘘管或窦道,病程约3周。慢性期主要表现为病情反复,破溃经久不愈,窦道形成,脓肿反复发作,乳房触及界限不清肿块或乳瘘形成。

3 浆细胞性乳腺炎辅助检查

PCM乳腺B超:包块为近圆形不均质低回声区,位于乳腺位置较表浅,边界不清,形态不规则,浅部病变范围大,而深部病变范围小,呈"倒金字塔"形[13]改变,内部可出现液性区表现。PCM乳腺钼靶:乳晕下方腺体密度不均匀增高,其内有条状或蜂窝状、囊状透亮影,肿块可见假毛刺状。PCM乳腺MRI:平扫时T1W1病灶呈低或等信号,甚至不显示,T2W1显示病灶呈现高、等混着信号。增强后周边环形化,中央低信号无强化,病变区周围腺体强化。MRI动态增强曲线,主要有信号-时间曲线呈N型单相型或O型双相型,前者在观察时间内信号强度持续增强,后者早期信号逐渐增强,之后突然中断形成晚期的平台表现。

4 浆细胞性乳腺炎诊断与鉴别

不同时期的临床表现再结合影像学及活检病理结果,PCM多能确诊,其病理主要表现为镜下见乳腺管腔内大量脂质淤积,管壁纤维性增厚,可见以浆细胞为主的大量细胞浸润[14]。PCM在临床上常需与肉芽肿性乳腺炎、乳晕下脓肿及炎性乳腺癌等疾病相鉴别。(1)肉芽肿性乳腺炎 常发生于年轻的已婚经产非哺乳期妇女,表现为远离乳晕周围突发的红、肿、痛为主要症状,局部炎性表现明显,但全身症状表现轻,体温正常,能抽吸到少量脓液,后期可形成溃疡、窦道。病理表现为乳腺小叶内多发微小脓肿形成。治疗上首先采用口服甲泼尼龙片控制炎症后,手术切除病灶及皮损区域,术中注意切除乳头后方病灶,避免复发;(2)乳晕下脓肿 又称乳管瘘,是一种慢性低度感染,与哺乳期无关,好发于绝经前的中年妇女。表现为乳晕及其附近皮下反复发作性脓肿,伴有输乳管瘘及磷化。病程漫长,但对全身影响小。抗生素治疗无效,切开引流效果差,复发率高,将病灶连同受累的导管一并切除方能治愈;(3)炎性乳癌 具有高度侵袭性的特殊类型乳腺癌,病程进展快。乳腺表面呈弥漫性红肿,特征性橘皮样改变,皮肤增厚,受累皮肤占乳房皮肤1/3以上。触及质地硬,缺乏独立乳房肿块,穿刺乳腺组织或受累皮肤组织活检,病理组织能发现癌细胞而不是炎细胞浸润,结合典型临床表现及组织穿刺活检多能确诊。

5 浆细胞性乳腺炎治疗

5.1 PCM西医保守治疗

马祥君等[15]对急性期PCM患者,予口服甲硝唑和地塞米松的联合治疗,疗效显著。其理论依据是:甲硝唑则具有抗厌氧菌作用,而地塞米松可通过抑制细胞免疫反应作用,减轻急性期细胞炎性渗出反应而发挥治疗作用。汪红才等[16]基于厌氧菌感染学说及自身免疫疾病学说,利用三苯氧胺治疗浆细胞乳腺炎,三苯氧胺能使乳腺处于"休眠"状态,同样产生疗效。苏莉[3]等根据PMC发病的"自身免疫学说",以及皮质激素具有抗炎、抗过敏和免疫抑制等多种作用,采用局部封闭治疗PCM效果较好。杨剑敏等[17]应用三联抗结核药物异烟肼、利福平、乙胺丁醇治疗部分反复出现脓肿、窦道的PCM患者,收到了较好的效果。但以上保守治疗方法因缺乏多中心大样本联合研究,未能形成统一治疗指南,故目前PCM经初期的保守治疗后再选择配合手术治疗方能最终根治。

5.2 目前PCM手术方式

(1)乳管切除术;(2)乳腺区段切除术;(3)病灶切除联合乳头整形术;(4)患侧乳房单纯切除术;(5)对年轻患者,可考虑采用病变乳房皮下腺体全切除+/-假体植入Ⅱ期/Ⅰ期乳房再造;(6)乳腺病灶扩大切除术+Ⅰ期乳腺腺体移位乳房整形术+/-内陷乳头矫形术。根据患者PCM病灶的不同,采用相应的手术方式,以期达到病灶的根治性切除及尽可能的术后美容效果。PCM患者常伴有先天性乳头内陷等畸形,所以要兼顾手术彻底性和保持乳房外形。因此在以上多种治疗PCM术式中,乳腺整形外科技术在临床上的运用较为新颖且实用,是目前首选的手术方式之一。乳腺整形外科技术能解决PCM外科治疗中可能存在的问题[18]。第1,整形技术可以使手术后大创面得以顺利修复;第2,整形技术可以使手术后获得较好的美容效果。但术前手术医师需与整形外科医师充分沟通,制定严密的手术方案,既能使PCM达到根治,又能保留乳腺形态美,减轻患者心理负担,保持女性形态美,有利患者家庭和谐。

6 浆细胞性乳腺炎基础研究

6.1 PCM病菌学研究

大量回顾性性分析研究提示,PCM病灶细菌培养往往阴性结果,故认为是一种自限性免疫性疾病,但目前无免疫方面确切的客观证据,综合分析结果往往只是一种推断。近年来陆续有学者报道,PCM组织或脓液培养结果阳性。于海静等[19]对4例窦道性PCM患者的组织进行分枝杆菌PCR,其中1例培养结果阳性,经鉴定为非结核分枝杆菌感染,Massiliense分枝杆菌感染。许涛等[20]报道,应用组织切片改良抗酸染色及牛型结核菌卡介苗抗体免疫组化染色对PCM石蜡组织检测,IK抗酸染色结果提示结核菌L型感染率为60.7%,牛型免疫组化阳性率达73.2%,故推测,PCM的发病原因可能与结核菌L型感染有关。此外,英国Betal等[21]最新报

道,发现乳腺慢性脓肿中有分枝杆菌存在。结合中华医学会结核分会对肺外非结核分枝杆菌病的临床诊断标准,即对于软组织感染形成长期不愈合窦道的病灶,在临床上可诊断为非结核分枝杆菌感染。Rahal等[22]对100例PCM患者的乳头溢液进行培养,结果发现培养的阳性率为85% 。有学者认为PCM由细菌引发已较肯定[23],但为什么普通细菌培养经常为阴性?是细菌感染导致了PCM,还是PCM继发了细菌感染。还是特殊类型的细菌引起该病,而此菌种培养困难,条件要求高,往往培养结果阴性。病菌有可能导致PCM发生的原因之一,目前尚缺少大宗病例研究,有待进一步研究。

6.2 PCM免疫学研究

有关PCM与免疫之间的关系陆续见有报道,郭双平等[24]通过免疫组化检测到乳腺小叶内及周边,乳腺导管周边及间质等均有CD20、CD45RO阳性的淋巴细胞浸润,也认为PCM与自身免疫反应有关。苏莉等[25]实验证实体液免疫与细胞免疫在PCM的发生、发展中起着同样重要作用,认为PCM是一个复杂的免疫反应过程,建议治疗过程中使用免疫抑制剂可纠正PCM免疫紊乱状态。付嘉等[26]也证实在PCM患者血清中CD4+CD25 CD127-Treg数量及功能有所下降,提示PCM的发生与免疫相关。崔振等[27]在建成PCM家兔模型血清中探及免疫球蛋白IgA、IgG、IgM等异常表达,且在不同时期含量有显著差异。张少波等[28]发现PCM患者血清中的Th17细胞数量有所增多且功能增强。免疫越来越多的被证实在PCM发生过程中产生作用。

7 展望

目前国内外对PCM的研究主要集中在病因学、诊断及治疗等方面,多以回顾性分析为主,基础研究相对较少。PCM发病机制尚不清楚,主要推断有炎症和免疫等学说,随着微生物及免疫检测技术的进步,对PCM基础深入研究,探索其可能发病机制,为临床优化选择治疗提供基础实验依据,将产生重要临床意义。

参考文献:

[1] Ming J, Meng G, Yuan Q, et al. Fan L, Jiang J. Clinical characteristics and surgical modality of plasma cell mastitis: analysis of 91 cases[J]. Am Surg, 2013, 79(1): 54-60.

[2] 高雅军, 马祥君, 汪 洁, 等. 浆细胞性乳腺炎的研究进展[J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2012, 8(6): 679-82.

[3] 苏 莉, 余建军, 刘长虎. 局部封闭治疗肿块期浆细胞性乳腺炎30例效果观察[J]. 宁夏医科大学学报, 2009, 31(3): 356-8.

[4] Mchoney M, Munro F, Mackinlay G. Mammary duct ectasia in children: Report of a short series and review of the literature[J]. Early Hum Dev, 2011, 87(8): 527-30.

[5] 顾 斐, 邹 强. 浆细胞性乳腺炎的诊治:附80例临床分析[J]. 外科理论与实践, 2006, 11(2): 156-8.

[6] 肖 蔷, 张超杰. 非哺乳期乳腺炎的现代研究进展[J]. 医学与哲学, 2013, 34(6): 7-13.

[7] 沈加君. 54例浆细胞性乳腺炎的治疗[J]. 临床医学, 2006, 26(10): 36-7.

[8] 宋文华, 刘 弋, 马红丽. 乳腺导管扩张症的诊治(附32例报告)[J]. 临床外科杂志, 2005, 13(9): 557-8.

[9] 周 毅, 胡 纲, 刘锦平. 浆细胞性乳腺炎手术84例报告[J]. 华西医学, 2007, 22(3): 500-1.

[10] 刘云峰, 王 宏, 段永亮. 浆细胞性乳腺炎高危因素分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(12): 1247-8.

[11] 耿翠芝, 吴祥德. 浆细胞性乳腺炎的诊断与治疗[J]. 临床外科杂志, 2007, 15(6): 376-7.

[12] Bani-Hani K, Yaghan RJ, Matalka II, et al. Idiopathic granulomatousmastitis:time to avoid unnecessary mastectomies[J]. Breast J, 2004, 10(4): 318-22.

[13] 郭荣荣, 薛改琴, 杨 立, 等. 47例浆细胞性乳腺炎的超声特点及临床表现分析[J]. 山西医科大学学报, 2005, 36(4): 483-5.

[14] 外科学病理.第九版. 北京大学出版社[M]. 2006: 1689-90.

[15] 马祥君, 汪 洁, 高雅军, 等. 应用地塞米松和甲硝唑治疗急性期浆细胞性乳腺炎的疗效观察[J]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2008, 2(1): 110-1.

[16] 汪红才. 三苯氧胺在浆细胞性乳腺炎治疗中的应用[J]. 吉林医学, 2012, 33(1): 127.

[17] 杨剑敏, 王 颀, 张安秦, 等. 导管周围乳腺炎与肉芽肿性乳腺炎的临床鉴别与处理[J]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2011, 5(3): 306-12.

[18] 黄汉源. 浆细胞性乳腺炎外科治疗进展: 整形外科技术的应用[J]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2013, 7(3): 52-4.

[19] 于海静, 王 颀, 杨剑敏, 等. 抗分枝杆菌药物治疗窦道型导管周围乳腺炎[J]. 中华外科杂志, 2012, 50(11): 971-4.

[20] 许 涛, 钱 琛. 浆细胞性乳腺炎与结核菌L型感染误诊探讨[J]. 中国误诊学杂志, 2001, 1(1): 31-2.

[21] Betal D, Macneill FA. Chronic breast abscess due to Mycobacterium fortuitum: acase report[J]. J Med Case Rep, 2011, 11(5): 188.

[22] Rahal RM, Júnior RF, Reis C, et al. Prevalence of bacteria in the nipple discharge of patients with duct ectasia[J]. Int J Clin Pract, 2005, 59(9): 1045-50.

[23] 王 颀. 应重视非哺乳期乳腺炎的诊治和研究[J]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2013, 7(3): 1-3.

[24] 郭双平, 杨守京, 王映梅, 等. 淋巴细胞性乳腺炎七例[J]. 中华病理学杂志, 2001, 30(5): 390-1.

[25] 苏 莉. 浆细胞性乳腺炎CD3、CD20、CD68表达及其免疫机制研究[D]. 宁夏医科大学, 2009.

[26] 付 嘉, 熊 斌, 司传平, 等. 浆细胞性乳腺炎患者外周血CD4+CD25+CD127-调节性T细胞变化[J]. 中国免疫学杂志, 2013, 29(8): 821-4.

[27] 崔 振, 余建军, 张大庆, 等. 浆细胞性乳腺炎小鼠模型的建立[J]. 中华全科医学, 2013, 11(12): 1831-2, 封3.

[28] 张少波, 郑晓宏, 钟铁刚, 等. 浆细胞性乳腺炎患者外周血Th17细胞的变化[J]. 临床军医杂志, 2015, 43(1): 14-6.